

10/018688  
CT/JP00/04358

21.08.00

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

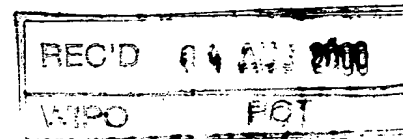
2000年 5月16日

出願番号  
Application Number:

特願2000-143495

出願人  
Applicant(s):

エーザイ株式会社

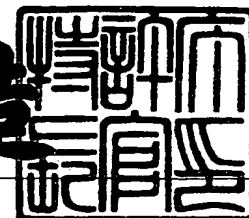


PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3065432

【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP00SAE161  
【提出日】 平成12年 5月16日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D473/00  
A61K 31/52

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市柏田 3 - 6 9 - 2 1

【氏名】 浅野 修

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2 - 1 6 - 1 ルンビーニ梅園 6 0  
3

【氏名】 原田 均

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9 - 7 つくばね第 2 寮 4 0 7

【氏名】 吉川 誠二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大字大 1 8 8 8 - 4 コーポ編 A 2 0 5

【氏名】 渡辺 信久

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2 - 2 - 1 シャトー東 2 0 1

【氏名】 井上 敬

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県取手市井野台 1 - 1 4 - 1 - 5 0 3

【氏名】 堀添 達央

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大手町 1 6 - 2 6

【氏名】 安田 信之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮410

【氏名】 長田 香弥

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮506

【氏名】 南 裕恵

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市金田1803-1

【氏名】 永岡 淳作

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台1-6-8

【氏名】 村上 学

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市中高津2-10-26

【氏名】 小林 精一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮2-5-16

【氏名】 田中 勲

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市木田余東台2-16-19

【氏名】 川田 力

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市さくら台3-32-6

【氏名】 下村 直之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻4-14-3ラ・テラス吾妻B-1  
01号

【氏名】 赤松 啓史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県鹿嶋市城山4-2-33オオカワコーポB棟20  
2号室

【氏名】 尾関 直樹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代2-9-19

【氏名】 清水 寿一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代4-6-33

【氏名】 林 憲司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県鹿島郡神栖町知手中央6-16-27 神の池桜  
花寮526号室

【氏名】 羽下 豊和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東2丁目8-15

【氏名】 根木 茂人

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市小白碓616-54

【氏名】 内藤 俊彦

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第188484号

【出願日】 平成11年 7月 2日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

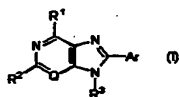
【書類名】明細書

【発明の名称】新規8-アリアル置換プリン化合物および糖尿病治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式（I）

【化1】



〔式中、 $R^1$ は式 $-NR^4R^5$ （式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^6R^7$ （式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または $R^6$ および $R^7$ は結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。））、ハロゲン原子、水酸基、C1～C4アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルコキシ基を意味し、

$R^3$ はハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基または

C1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QはNまたはCHを意味する。] で表されるプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項2】 R<sup>2</sup>が水素原子である請求項1に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項3】 R<sup>3</sup>が置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原

子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である請求項1または2に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項4】 $R^3$ が置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基である請求項1～3に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項5】Arが置換基を有していてもよいアリール基である請求項1～4



のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項6】Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項1～5のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項7】 $R^1$ が式 $-NR^4R^5$ （式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC3～C5の飽和の環状アミノ基である請求項1～6のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項8】 $R^1$ がアミノ基である請求項1～7のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項9】 $R^1$ がアミノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が水酸基またはC1～C6のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～8のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項10】QがNである請求項1～9のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項11】 $R^1$ がアミノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C6アルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～10のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項12】 $R^1$ がアミノ基で、 $R^2$ が水酸基とC4～C6シクロアルキル基で置換されているC2アルキニル基で、 $R^3$ がC3アルケニル基で、Arがハロゲン

原子で置換されているフェニル基である請求項 1～8 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 13】以下の群から選ばれる請求項 1 に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

- 1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリンル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン
- 2) 1-{2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリンル]-1-エチニル}-1-シクロブタノール

【請求項 14】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

【請求項 15】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

【請求項 16】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤。

【請求項 17】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤。

【請求項 18】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA2受容体拮抗剤。

【請求項 19】請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項 20】下記式

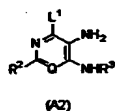
【化 2】



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩。

【請求項21】 下記一般式

【化3】



(式中、 $L^1$ はハロゲン原子を意味し、

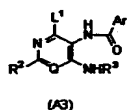
$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^6R^7$  (式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または $R^6$ および $R^7$ は結合している窒素原子と一緒になって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、水酸基、C1～C4アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、またはハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルコキシ基を意味し、

$R^3$ はハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていても

よい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

QはNまたはCHを意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式ArCOX(式中、Xはハロゲン原子を、Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。)で表されるアシル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式

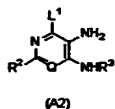
【化4】



(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

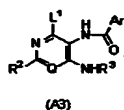
【請求項22】 下記一般式

【化5】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式 $ArCOX$  (式中、 $X$ 、 $Ar$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式

【化6】



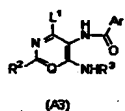
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ および $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

【請求項23】

$R^3$ がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項21または22記載のアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

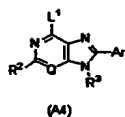
【請求項24】 下記一般式

【化7】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ および $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

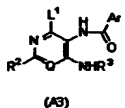
## 【化 8】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

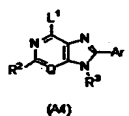
## 【請求項 25】 下記一般式

## 【化 9】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を塩酸存在下あるいはアシルアミノピリジン誘導体(A3)の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

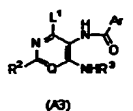
## 【化 10】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

## 【請求項 26】 下記一般式

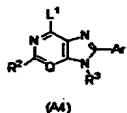
## 【化 11】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で

表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)をNMP (1-メチル-2-ピロリドン) 中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

【化 1 2】



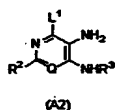
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

【請求項 2 7】

$R^3$ がN-C 1～C 8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項24ないし26記載のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

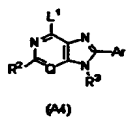
【請求項 2 8】 下記一般式

【化 1 3】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Qは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式 $ArCOX$  (式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物反応させ、次いで閉環反応に付すことを特徴とする、下記一般式

【化 1 4】



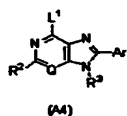
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

【請求項 29】

アミノピリジン誘導体(A2)をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体(A4)に導くことを特徴とする請求項 28 記載のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

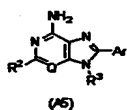
【請求項 30】 下記一般式

【化 15】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)をアミノ化することを特徴とする、一般式

【化 16】



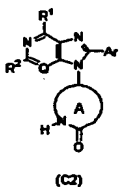
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

【請求項 31】

$R^3$ がN-C 1～C 8 アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項30記載のアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

【請求項 32】 下記一般式

【化 17】



(式中、 $R^1$ は式- $NR^4R^5$  (式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、



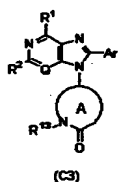
C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)を意味し、式

## 【化18】



はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味し、 $R^2$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C2)をアルキル化することを特徴とする、一般式

## 【化19】



(式中、 $R^{13}$ はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基を意味し、 $R^1$ 、式

## 【化20】



、 $R^2$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、糖産生阻害作用と末梢での糖利用促進作用に基づく血糖降下作用・耐糖能改善作用を有する新規なプリン化合物、およびその糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。更に詳しくはアデノシンA2受容体アンタゴニストである新規なプリン化合物、およびアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用に基づく糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

糖尿病の治療剤としては種々のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかしながら、ピグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため使用が限定されており、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖降下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こすので使用上の注意を要する。

## 【0003】

糖尿病には眼、腎、神経系、心血管系、皮膚などに、種々の合併症が認められ、頻度が高く、糖尿病に特異的な合併症は網膜症、腎症、ニューロパシーである。一般に合併症は正常に近い血糖コントロールを達成することにより減少すると考えられている（最新医学大辞典、1988年医歯薬出版）。糖尿病性網膜症（特に増殖網膜症）においては血管新生がその成因の中心をなしているが、アデノシンA2受容体の活性化が網膜の低酸素による血管新生を促進する（Takagi, H. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37巻, 1311-1321 and 2165-2176, 1996）。

## 【0004】

アデノシンは生体に広く存在するヌクレオシドで、心臓血管系、中枢神経系、呼吸器系、腎、免疫系等に対して生理的作用を有している。アデノシンの作用はG蛋白質が関与する少なくとも4つの受容体、A1、A2a、A2bおよびA3を介して発揮される（Fredholm, B.B. et al., (1994年), Pharmacol. Rev., 46巻, 143-156頁）。1979年にアデノシン受容体はまず薬理作用とアデニレートシクラーゼ関与に基づいてA1およびA2に分類された（Van Calk r, D. et al., (1979年), J. Neurochem., 33巻, 999-1003頁）。さらに、A2受容体はアデノシンおよびアデノシンA2アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性が高いか低いかに基づい

てA2aおよびA2bのサブタイプに分類された (Burns, R.F. et al., (1986年), Mol. Pharmacol., 29巻, 331-346頁; Wan, W. et al., (1990年), J. Neurochem., 55巻, 1763-1771頁)。これらの受容体の生理的、病理的意義は中枢神経系、循環器系等では徐々にではあるが明らかにされてきている。

#### 【0005】

糖代謝に関しては以下のような報告がある。骨格筋標本を用いた実験で、アデノシンはA1受容体へのアゴニスト作用によりインスリン感受性を低下させて糖の取り込みを抑制し、A1受容体アンタゴニストはインスリン感受性を上昇させる [Challis, R.A., Biochem. J., (1984年), 221巻, 915-917頁; Challis, R.A., Eur. J. Pharmacol., (1992年), 226巻, 121-128頁]。脂肪細胞においてはアデノシンはA1受容体を介してインスリンの感受性を高めて糖の取り込みを促進する [Vannucci, S.J., (1992年), 288巻, 325-330頁]。また、W095/18128およびW098/03507にはA1受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤が開示されおり、A1受容体に関する報告は多い。一方、アデノシンA2受容体に関しては、W09701551にA2a受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤を示唆する簡単な記載はあるが、その根拠は全く示されていない。TIPS., (1993), 14巻, 360-366頁に肝細胞での糖新生促進にアデノシンA2受容体の関与が示唆されているが具体的記載は全くない。またこれらとは対照的に、W09801459はA2受容体アゴニストの糖尿病治療剤について記載しているが、アデノシンA2受容体アンタゴニストについては全く記載が無い。このように糖尿病の治療剤としてのアデノシンA2受容体アンタゴニストの位置付けは混沌としている。

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、使用上いろいろ制限のある従来のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系糖尿病治療剤とは異なる新しい作用機序に基づく糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤を提供することを課題とする。

#### 【0007】

##### 【課題解決のための手段】

本発明者等は種々検討を重ねた結果、アデノシン受容体のアンタゴニストが新

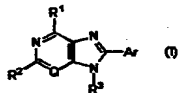
しいタイプの、糖尿病の予防・治療剤となりうることを見出した。即ち、自然発症糖尿病マウスの高血糖はアデノシン受容体アンタゴニストで改善された。この作用は内因性アデノシンにより促進された肝臓からの糖原分解反応および糖新生作用が拮抗剤により阻害された結果と推察された。この知見を基に、糖尿病の予防・治療剤として優れた血糖降下作用および耐糖能改善作用を有する化合物の探索を重ね、下記一般式 (I) で示される新規プリン誘導体を見出した。更にその作用機序を詳細に検討の結果、アデノシン受容体アンタゴニスト作用の中でもアデノシンA<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用が血糖降下および耐糖能改善作用を示す本質であることを見出し、アデノシンA<sub>2</sub>受容体アンタゴニストを新しいタイプの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤として本発明を完成させた。

【0008】

本発明に関する新規なプリン化合物は下記一般式 (I) で示され、

【0009】

【化21】



【0010】

【式中、R<sup>1</sup>は式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味する。

【0011】

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、式-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素

原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、水酸基、C1～C4アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、またはハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルコキシ基を意味し、

$R^3$ はハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ

アリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QはNまたはCHを意味する。] で表されるプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物、

【0012】

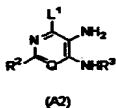
本願化合物を合成するのに有用な中間体である下記式

【化22】



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩、および本発明化合物ならびに本発明化合物の合成中間体の製法である、下記一般式

【化23】



(式中、L<sup>1</sup>はハロゲン原子を意味し、

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、式-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、水酸基、C1～C4アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C

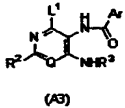
8 アルキル基、またはハロゲン原子、水酸基またはC 1 ～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 1 ～C 8 アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>はハロゲン原子、水酸基またはC 1 ～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3 ～C 8 アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1 ～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 3 ～C 8 アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1 ～C 4 アルキル基で置換されていてもよいC 1 ～C 8 アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC 1 ～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1 ～C 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC 3 ～C 6 シクロアルキル-C 1 ～C 4 アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3 ～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC 1 ～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1 ～C 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC 3 ～C 6 シクロアルキル-C 1 ～C 4 アルキル基、またはC 3 ～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC 1 ～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1 ～C 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC 3 ～C 6 シクロアルキル-C 1 ～C 4 アルキル基、またはC 3 ～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

QはNまたはCHを意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式 ArCOX (式中、Xはハロゲン原子を、Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC 1 ～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1 ～C 6 アルキル基またはC 3 ～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC 1 ～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1 ～C 6 アルキル基またはC 3 ～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基

を意味する。) で表されるアシル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式

【化 2 4】

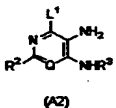


(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

【0013】

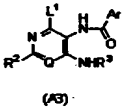
下記一般式

【化 2 5】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Qは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式 $ArCOX$  (式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式

【化 2 6】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

【0014】

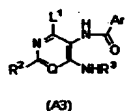
$R^3$ がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基である前記のアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；



【0015】

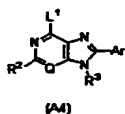
下記一般式

【化27】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

【化28】

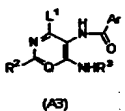


(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

【0016】

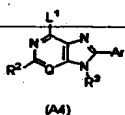
下記一般式

【化29】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を塩酸存在下あるいはアシルアミノピリジン誘導体(A3)の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

【化30】

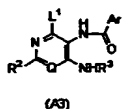


(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法;

【0017】

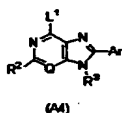
下記一般式

【化31】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)をNMP (1-メチル-2-ピロリドン) 中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

【化32】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法;

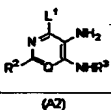
【0018】

$R^3$ がN-C1~C8アルキル-2-オキソピリジニル基である前記のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法;

【0019】

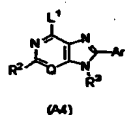
下記一般式

【化33】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式 $ArCOX$  (式中、 $X$ 、 $Ar$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシル化合物反応させ、次いで閉環反応に付すことを特徴とする、下記一般式

## 【化34】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ および $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

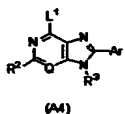
## 【0020】

アミノピリジン誘導体(A2)をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体(A4)に導くことを特徴とする前記のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

## 【0021】

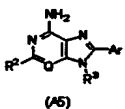
下記一般式

## 【化35】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ および $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)をアミノ化することを特徴とする、一般式

## 【化36】



(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ および $Q$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和

物の製造方法；

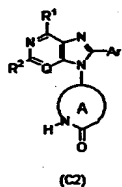
【0022】

$R^3$ がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基である前記のアミノイミダゾ  
ピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；

【0023】

下記一般式

【化37】



(式中、 $R^1$ は式 $-NR^4R^5$  (式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、  
C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合し  
ている窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意  
味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んで  
いてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換  
されていてもよい。)を意味し、式

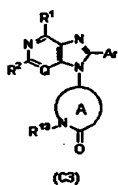
【化38】



【0024】

はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラ  
ヒドロピラジニル基を意味し、 $R^2$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意  
味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C2)をアルキル化することを特徴  
とする、一般式

【化 39】



(式中、 $R^{13}$ はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基を意味し、 $R^1$ 、式

【化 40】



、 $R^2$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法に関する。

【0025】

【発明実施の形態】

一般式(I)において、 $R^3$ およびArの定義に見られる置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基などにおける「置換基を有していてもよい」とは、各基が例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などの低級アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチル

アミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、パーヒドロアゼビニル基、ピペラジニル基などの環状アミノ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；無置換またはC1～C4のアルキル基で置換されたスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ピリジルメチル基、ピリジリエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基などから選ばれる基で置換されていてもよいことを意味する。

## 【0026】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【0027】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義に見られるC1～C4、C1～C6またはC1～C8アルキル基とは、炭素数1-4、1-6または1-8の直鎖あるいは分岐状のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-c-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメ

チルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、*n*-ヘプチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、*n*-オクチル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-メチル-2-エチルペンチル基等をあげることができる。

## 【0028】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基などの炭素数3-8のシクロアルキル基を意味する。

## 【0029】

$R^3$ の定義にみられるC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基とは、上に述べたC1~C4アルキル基にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの炭素数3-6のシクロアルキル基が結合している基を意味する。

## 【0030】

$R^2$ および $R^3$ の定義にみられる低級アルケニル基とは炭素数3-6の直鎖あるいは分岐状のアルケニル基、例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などを意味する。

## 【0031】

$R^2$ の定義にみられるアシル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイ

ル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ピペロニロイル基、ガロイル基等のヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基又は各種アミノ酸から誘導される基などを意味する。

## 【0032】

$R^3$ およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基等を意味する。

## 【0033】

$R^3$ およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1～4個含まれている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、ピロリル基、チェニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチェニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンツイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基等を意味する。

## 【0034】

なお、上記ヘテロアリール基のうち窒素原子を含有するヘテロアリール基において、窒素原子に隣接する炭素原子上に水酸基が結合している場合は、その互変異性体である-NH-オキソ体をも意味する。

## 【0035】

$R^3$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメ



チル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ低級アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリール基、4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルなどの(置換ジオキサレン)低級アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などをあげることができる。更に種々の酸アミドとなってもよい。要するに生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となりうるものであれば、いかなるものもカルボキシル基の保護基となり得る。

#### 【0036】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ および $R^7$ の定義にみられる「結合している窒素原子と一緒になって形成されるC2～C5飽和の環状アミノ基とはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン等を意味する。これらの環はハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。

QはNまたはCHを意味し、窒素原子がより好ましい。

#### 【0037】

本発明において不斉原子を有する化合物はその光学活性体も本発明に包含され

ることは言うまでもない。さらに本発明には水和物も含まれる。

【 0 0 3 8 】

本発明における薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

【 0 0 3 9 】

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用である。

【 0 0 4 0 】

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、経口投与でも、非経口投与でもよい。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤として投与することができる。

【 0 0 4 1 】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 $\mu$ g/kg-3000 $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3 $\mu$ g/kg-1000 $\mu$ g/kgである。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物を製剤化するには、通常の製剤用担体を用い、常法により行うことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【 0 0 4 3 】

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソル

ビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

【0044】

また着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤及び顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

【0045】

一方、注射剤、点眼剤等を製造する場合は主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

【0046】

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

【0047】

また、溶解補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

【0048】

安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

【0049】

また、軟膏剤を製造する場合は、必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。

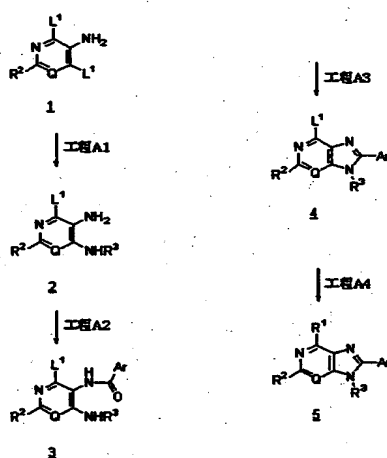
【0050】

本発明の新規なプリン化合物は一般に知られている方法を組み合わせることによって、製造することができる。以下に本発明化合物群の主な一般的製造方法を掲げる。

〔製造方法A〕

【0051】

【化41】



【0052】

(式中、 $L^1$ はハロゲン原子を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基を意味する。)

工程A1；本工程は、公知の方法に準じて合成される化合物5-アミノ-4,6-ジハロゲノ-2-ピリミジン1を各種1級アミン誘導体とを溶媒中で反応させて4位のハロゲン原子のみをアミン誘導体と置換し4,5-ジアミノピリミジン誘導体2を製造す

る工程である。

【0053】

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉱酸、好ましくは塩酸共存下で行うが、塩酸の非共存化にそのカルボン酸塩を用いて行うこともできる。

【0054】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、NMP (1-メチル-2-ピロリドン) ; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類 ; メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。上記の反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には、アルコール類と水の混合溶媒を用いることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～各溶媒の沸点が好適であるが、さらに好ましくは還流する温度である。

工程A2 ; 本工程は、4,5-ジアミノピリミジン誘導体2にArCOX (式中、Xはハロゲン原子を、Arは前記を意味する。) を作用させて5-アシルアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

【0055】

反応はピリジン中または塩基の存在下に反応に関与しない溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエンなどを用いて、0℃から室温で行われる。

工程A3 ; 本工程は、ピリミジン環上の隣接するアシルアミノ基と置換アミノ基を脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体4を製造する工程である。

【0056】

反応は、オキシ塩化リン中還流下に行われる。また、塩酸存在下に行うことも

できる。さらに、NMP中で加熱することにより反応させることもできる。

なお、工程A2、A3をワンポット反応で進めることもできる。

工程A4；本工程は、上記プリン誘導体4の6位のハロゲン原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-8,9-ジ置換プリン誘導体5を製造する工程である。

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレープ中で行うのが好ましい。

【0057】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

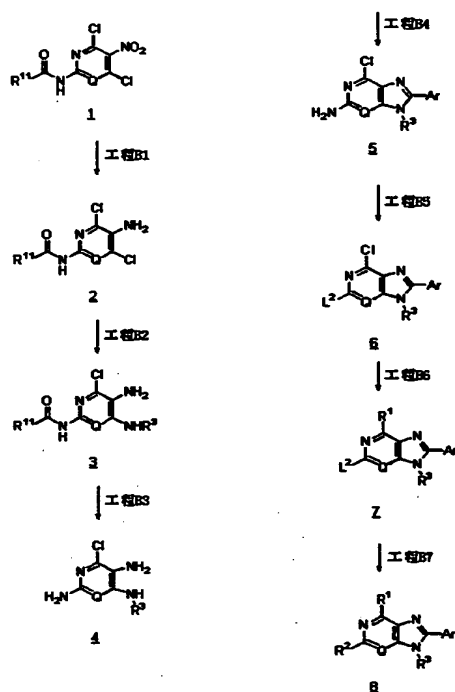
【0058】

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。

〔製造方法B〕

【0059】

## 【化 4 2】



## 【0060】

(式中、L<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、ArおよびQは前記定義に同じ基を意味する。R<sup>11</sup>はC1～C4の低級アルキル基を意味する。)

工程B1；本工程は、公知の方法で製造される2-アシルアミノ-4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン誘導体1のニトロ基を接触還元、金属及び金属塩還元、または金属水素化物により還元して、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を製造する工程である。

## 【0061】

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。金属及び金属塩還元は含水または無水のメタノールまたはエタノールな

どのアルコール系、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン溶媒中亜鉛末-塩酸、塩化第一スズ-塩酸、鉄-塩酸などで行われる。金属水素化物による還元はメタノールまたはエタノールあるいはテトラヒドロフラン溶媒中、Pd-水素化ホウ素ナトリウム、 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -水素化ホウ素ナトリウム、塩化第一スズ-水素化ホウ素ナトリウムなどを用いて行われる。

工程B2；本工程は、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を1級のアミン誘導体と反応させて、4位のクロル原子のみをアミノ誘導体に置換し、4,5-ジアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

#### 【0062】

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉍酸、特に塩酸、の存在下に反応を行うのが好ましい。

#### 【0063】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～還流が好適であるが、さらに好ましくは還流である。

工程B3；本工程は、上記2-アシルアミノピリミジン誘導体3の2位のアミノ基の保護基であるアシル基を脱離し、2-アミノピリミジン誘導体4を製造する工程である。

#### 【0064】

反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、鉍酸またはアルカリ水溶液を作用させは行われる。反応は室温でも進行するが加熱下が好ましい。

この工程は工程B2のアミノ誘導体との置換条件によっては先の工程B2で完了す



ることもあり、その場合は省略される。

【0065】

工程B4；本工程は、ピリミジン環上の隣接する4位と5位のアミノ基とアルデヒド類とを脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体5を製造する工程である。

反応は、5位のアミノ基とアルデヒド誘導体とを縮合してシフの塩基とした後、塩化第二鉄、などを作用させて、閉環することにより行われる。

【0066】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールの様なアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなどである。反応は0～100℃、好適には室温で行われる。シフの塩基製造の際、酢酸を添加することが好ましい。

工程B5；本工程は、2-アミノプリン誘導体6のアミノ基をザンドマイヤー反応によりハロゲン原子に変換し、2,6-ジハロゲノプリン誘導体6を製造する工程である。

【0067】

反応は、亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化してジアゾニウム基とし、続いてジアニウム基をハロゲン化第一銅によりハロゲン原子へ変換することによって行われる。ジアゾ化反応において亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル類を用いる場合には特に酸は必要とせず、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中にハロゲン化第一銅およびハロゲン化メチレンを加えて加熱下にアミノ基をハロゲン原子に変換できる。本発明においてはハロゲン化第一銅としてはヨウ化第一銅、ハロゲン化メチレンとしてはジヨードメタンを用い、2-ヨードプリン誘導体に変換するのが最も好ましい。

工程B6；本工程は、6-クロロ-2-ヨードプリン誘導体6の6位のクロル原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-ヨードプリン誘導体8を製造する工程である。

## 【0068】

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

## 【0069】

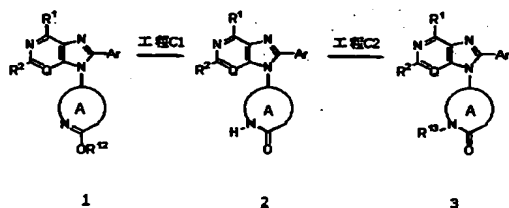
反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。  
工程B7；本工程は2-ハロゲノプリン誘導体7の2位のハロゲン原子を選択的にエチニル側鎖とカップリング反応を行い、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体8を製造する工程である。

反応は、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0～100℃が好適でさらに好ましくは室温である。

## 【製造方法C】

## 【0070】

## 【化43】



## 【0071】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基を、 $R^{12}$ は低級アルキル基、 $R^1$ <sup>3</sup>はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基を意味する。式

## 【0072】

## 【化44】



## 【0073】

はピリジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を意味し、式

## 【0074】

## 【化45】



## 【0075】

はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味する。)

本製造方法Cは製造方法AまたはBで得られた $R^3$ が $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリアル化合物のアルコキシ基を加水分解して $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアル誘導体を製造する方法、あるいはこれらの環の窒素原子に置換基を導入する製造方法である。

工程C1；本工程は、9- $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体1のアルコキシ基を加水分解して、9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体2を製造する工程である。

## 【0076】

反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液の存在下に、室温から100℃で行われる。

工程C2；本工程は、上で得られた9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体2の窒素原子に置換基を導入する工程である。

反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物、ハロゲン化フルオルアルキル化合物、アルコキシカルボニルアルキルハロゲン化合物、各種スルホン酸エステル化合物等と反応することにより行われる。

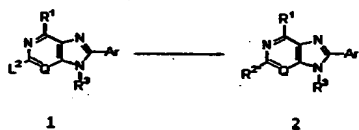
【0077】

塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはナトリウムアルコキシドが、溶媒としてはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。反応温度は0℃～100℃で行われる。

【製造方法D】

【0078】

【化46】



【0079】

(式中、R<sup>2</sup>′はC1～C8アルコキシ基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>2</sup>、ArおよびQは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造方法Dは、製造方法Bで得られた化合物7の2位のハロゲン原子をC1～C8アルコキシ基に変換する方法である。

反応は、L<sup>2</sup>がいかなるハロゲン原子でも進行するが、ブromo原子が好ましい。  
ヨード原子誘導体は臭化水素酸溶液と処理すると容易にブromo誘導体に変換される。

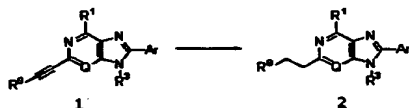
【0080】

反応はナトリウムまたはカリウムアルコキシドと反応させて行われる。

【製造方法E】

【0081】

【化47】



【0082】

(式中、 $R^8$ はC1～C4アルキル基を意味し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、ArおよびQは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造法は、製造方法Bで得られた化合物8のエチニレン基を接触還元により還元してアルキル誘導体を得る方法である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0083】

次に本発明のプリン化合物の優れた効果を説明するために薬理実験例を示す。

新規なプリン化合物の効果

#### 1) アデノシンA2a受容体結合実験

Receptor Biology Inc.より、アデノシンA2a受容体を過剰発現させた膜標本を購入し、これを用いて、アデノシンA2a受容体結合実験をおこなった。購入した膜標本を22.2  $\mu$ g/mlの濃度になるようにIncubation buffer (20mM HEPES, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl, pH7.4)を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウムで標識した<sup>3</sup>H-CGS21680 (500nM; 30Ci/nmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加え

た。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA2aの受容体結合 ( $^3\text{H}$ -CGS21680) に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、 $\text{IC}_{50}$ を算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - \{(\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})\}] \times 100$$

全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680結合放射エネルギーである。非特異的結合は、100  $\mu\text{M}$  RPIA存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680結合放射エネルギーである。

【0084】

阻害定数( $K_i$ 値)は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

実施例5および実施例20の化合物の阻害定数( $K_i$ 値)は、それぞれ0.0032および0.0096であった。

【0085】

2) アデノシンA2b受容体発現細胞における、NECA刺激cAMP産生の抑制を指標とした試験化合物の評価

ヒトアデノシンA2b受容体cDNAをCHOK1細胞で過剰発現させた。この細胞を $1.5 \times 10^5$  cells/well で24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。アデノシンアゴニストであるNECA (30nM)刺激によって産生されるcAMP量は、試験化合物共存下では、どの程度抑制されるかを指標として、試験化合物のA2b受容体に対する親和性を評価した。つまり、Krebs-Ringer-Bicarbonate buffer (KRB) (:mM) (NaCl 118, KCl 4.8,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2,  $\text{MgSO}_4$  1.2,  $\text{CaCl}_2$  3.4, HEPES 10,  $\text{NaHCO}_3$  25, pH:7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキュベーションを行う。続いて、Ro-20-1724(phosphodiesterase inhibitor)600  $\mu$

M、NECA (180nM)と反応液中の6倍濃い濃度の試験化合物を含む混合溶液を100  $\mu$ l /well で加える。この15分後に、0.1N HCl(300  $\mu$ l/well)と反応液を置き換えることにより反応を止める。cAMPの測定は、Amersham cAMP EIA Kitを用いて行った。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - \{(\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{BasalのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{BasalのcAMP量})\}] \times 100$$

これより、 $IC_{50}$ を求めた。

【0086】

実施例5の化合物の $IC_{50}$ は0.011  $\mu$ Mであった。

【0087】

### 3) ラット初代培養肝細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

Wistar 系雄性ラットの肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、5 % 子ウシ血清、 $10^{-6}$  M インスリン、 $10^{-7}$  M デキサメサゾンを含むWillia m's Medium E 培地で初代培養する。1日後、肝細胞を10 mM HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン を含むKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer (mM) (NaCl 118, KCl 4.8,  $KH_2PO_4$  1.2,  $MgSO_4$  1.2,  $CaCl_2$  3.4, HEPES 10,  $NaHCO_3$  25 ) pH 7.4 (KRB)で洗浄後、KRBを加え、37℃でインキュベートする。30分後、NECA (N-ethylcarboxamide adenosine) (最終濃度; 0.1  $\mu$ M) と被験化合物を同時に加えさらに1時間インキュベートし、インキュベーションメディウム中に放出されたグルコース量を測定した。

【0088】

実施例5および実施例20の化合物のNECA刺激グルコース放出抑制の $IC_{50}$ ( $\mu$ M)はそれぞれ0.0076および0.0084であった。

【0089】

### 4) 自然発症糖尿病マウス (KK- $A^y$ /Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群7例の雄性KK- $A^y$ /Ta Jclマウス (日本クレアより購入)。

被検化合物の調製および投与：表1に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈より採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15  $\mu$ lを採取し、直ちに0.6 M過塩素酸135  $\mu$ lに混合する。遠心分離（1500 g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン(株)）して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

#### 【0090】

結果は表1に示した。

結果は投与5時間後血糖値の投与前血糖値に対する%比±標準誤差で示した。

データを一元配置分散分析後Dunnett型多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りと判定した。

#### 【0091】

##### 【表1】

表1：自然発症糖尿病マウス(KK-A<sup>y</sup>/Ta<sup>1d</sup>)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		72.5±3.7	
実施例5	10	47.3±7.2	**

(\*\* :  $p < 0.01$  vs. 溶媒対照)

#### 【0092】

以上のように本発明化合物は、アデノシンA2受容体アンタゴニスト作用を有し、糖尿病病態モデルに対して明確な効果を示した。さらに、本発明化合物は、糖負荷試験の耐糖能障害についての検討においても改善作用を示し、肝臓のみならず末梢でも作用していることが確認された。

次に、本発明の新規なプリン化合物合成法を列記するが、その目的とするところは本発明の理解を容易にするためであり、これらによって本発明がこれらの化合物に限定されるものではないことはいうまでもない。

#### 【0093】

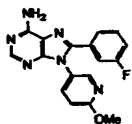


## 実施例 1

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリーナミン

【0094】

【化 48】



【0095】

(1) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン塩酸塩の合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(10.0g, 45.2 mmol;東京化成社製)の水(100 ml)-エタノール(15 ml)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(8.7 g, 70.1 mmol)および濃塩酸(1.5 ml)を順次加えた後、3時間加熱還流した。放冷後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物(6.6 g, 72%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.78 (1H, s).

(2) N1-[4-クロロ-6-[(メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミドの合成

(1) で得た化合物(6.6 g, 22.9 mmol)のピリジン(66 ml)懸濁液に窒素雰囲気下0-5℃にて塩化 3-フルオロベンゾイル(9.6 ml, 79.0 mmol)を80分間かけて滴下した後、そのまま5時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N塩酸(x1)にて洗浄した。1N塩酸層を酢酸エチル(x2)にて抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(6.5 g, 76%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),

7.47-7.54 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.16 (1H, s).

### (3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン の合成

(2) で得た化合物(435 mg, 1.16 mmol)のオキシ塩化リン(30 ml)懸濁液を窒素雰囲気下4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルにて希釈した後、水(x3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x2)および飽和食塩水(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(248 mg, 60%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.93 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.79 (1H, s).

### (4) 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミンの 合成

(3) で得た化合物(1.0 g, 2.81 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(40 ml)-濃アンモニア水(20 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、11時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(928 mg, 98%)を無色固体として得た。

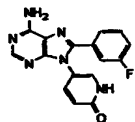
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.91 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50 (2H, br s), 7.81 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

### 実施例 2

### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジ ノン

【0096】

## 【化 49】



## 【0097】

実施例1で得た8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリンミン(890 mg, 2.65 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(12 ml)懸濁液を100℃にて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を5N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、生じた固形物を濾取、水、酢酸エチルおよびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(767 mg, 90%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.42 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.40-7.56 (6H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.15 (1H, s).

この化合物(200 mg, 0.621 mmol)をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(10 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、塩酸塩(189 mg, 85%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.47 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.47 (1H, s).

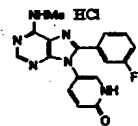
MS  $m/e$  (ESI): 323 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例3

5-[8-(3-フルオロフェニル)-6-(メチルアミノ)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

## 【0098】

## 【化 50】



## 【0099】

実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにモノメチルアミンを用い、以下実施例 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.10 (3H, br s), 6.47 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.41 (1H, s).

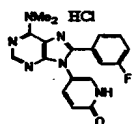
MS  $m/e$  (ESI): 337 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 4

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0 1 0 0】

【化 5 1】



【0 1 0 1】

実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにジメチルアミンを用い、以下実施例 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.56 (6H, br s), 6.46 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.32 (1H, s).

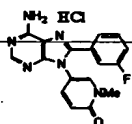
MS  $m/e$  (ESI): 351 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 5

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0 1 0 2】

【化 5 2】



## 【0103】

実施例2の5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1.0 g, 3.10 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。1時間後、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を追加し、さらに1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、0-6℃にて60-70% 水素化ナトリウム(136 mg, 3.40 mmol)を加え、攪拌した。30分後、ヨードメタン(0.29 ml, 4.66 mmol)を滴下し、さらに攪拌した。20分後、濃アンモニア水(10 ml)を加え、室温にて攪拌した。16時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。水層を酢酸エチル(x4)にて抽出した後、合わせた有機層を1N 水酸化ナトリウム水溶液(x1)および飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチルにて懸濁した後、固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物のフリー体(703 mg)を得た。フリー体をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 ml)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(697 mg, 60%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.42 (1H, s).

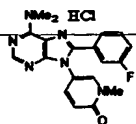
MS  $m/e$  (ESI) : 337 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例6

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

## 【0104】

## 【化53】



## 【0105】

実施例4の5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩(130 mg, 0.336 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)懸濁液に、窒素雰囲気下、0-6℃にて60-70% 水素化ナトリウム(28 mg, 0.700 mmol)を加え攪拌した。1時間後、ヨードメタン(23  $\mu$ l, 0.369 mmol)を滴下し攪拌した。30分後、60-70% 水素化ナトリウム(17 mg, 0.425 mmol)を、さらに30分後、ヨードメタン(23  $\mu$ l, 0.369 mmol)を追加し、攪拌した。30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、1N塩酸(x1)にて抽出した。1N塩酸層を1N 水酸化ナトリウム水溶液にて、pH = 9-10に調整し、酢酸エチル(x1)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 ml)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(90 mg, 67%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46 (3H, s), 3.56 (6H, s), 6.51 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s).

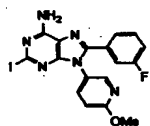
MS  $m/e$  (ESI) : 365 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例7

8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン

## 【0106】

## 【化54】



## 【0107】

(1) N1-(5-アミノ-4,6-ジクロロ-2-ピリミジニル)アセトアミドの合成

N1-(4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド(100 g, 0.40 mol) およびラネーニッケル(100 g, wet)をメタノール(1.5 L)に懸濁した後、水素雰囲気下、常温、常圧にて5時間激しく攪拌した。ニッケルを濾去した後、濾液を濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチルにて結晶化した後、結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物(44.6 g, 51%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.05 (3H, s), 5.78 (2H, s), 10.53 (1H, s).

## (2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-2,4,5-ピリミジントリアミン

(1) で得た化合物(10.0g, 45.2 mmol)の水(200 ml)-エタノール(30 ml)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(12.4 g, 99.9 mmol)および濃塩酸(3.0 ml)を順次加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、生じた結晶を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物(9.25 g, 66%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, br s), 5.89 (2H, br s), 6.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.0$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

## (3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-2-プリン

(2) で得た化合物(6.0 g, 19.4 mmol)のメタノール(60 ml)懸濁液に室温にて3-フルオロベンズアルデヒド(3.0 g, 24.2 mmol)および酢酸(1.8 ml)を順次加えた後、室温にて15時間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエンにて2回共沸した。得られた共沸残さをエタノール(60 ml)に懸濁し、室温にて無水塩化鉄(III)のエタノール(30 ml)溶液を加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを少量のエタノールにて懸濁し、固形物を濾取、エタノールにて洗浄し、標記化合物(5.2 g, 72%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.09 (2H, br s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

## (4) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)

-9H-プリン

(3) で得た化合物のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に室温にて、ヨウ化銅(I)(2.1 g, 11.0 mmol)、ジヨードメタン(4.4 ml, 54.5 mmol)および亜硝酸イソアミル(4.4 ml, 32.8 mmol)を順次加えた後、70℃にて2時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルおよび1N塩酸にて希釈し、有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(2.98 g, 57%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.94 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

(5) 8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン

(4) で得た化合物(2.98 g, 61.9 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(60 ml)-濃アンモニア水(30 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、6時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さをメタノールにて懸濁し、固形物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物(2.69 g, 94%)を無色固体として得た。

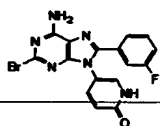
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.0$  Hz), 7.92 (2H, br s), 8.25 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

## 実施例 8

5-[6-アミノ-2-ブロモ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0108】

【化55】





【0109】

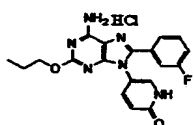
実施例7の化合物(100 mg, 0.216 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(2 ml)懸濁液を100℃にて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈し、固形物を濾取、水およびエーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 79%)を無色固体として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.45 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

実施例9

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-プロポキシ-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0110】

【化56】



【0111】

ナトリウム(30 mg, 1.30 mmol)の1-プロパノール(3 ml)溶液に90℃にて、実施例8の化合物(82 mg, 0.204 mmol)を加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-エーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、エーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 67%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.45 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

MS  $m/e$  (ESI): 381 ( $\text{MH}^+$ ).

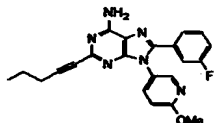
実施例10

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-(1-ペンチニル)-9H-6-

ブリナミン

【0112】

【化57】



【0113】

実施例7の化合物(200 mg, 0.433 mmol)、ヨウ化銅(I)(8 mg, 42.0  $\mu$ mol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(30 mg, 42.7  $\mu$ mol)および1-ペンチン(60 mg, 0.880 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン(0.2 ml, 1.43 mmol)を滴下し、18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(148 mg, 85%)を淡褐色固体として得た。

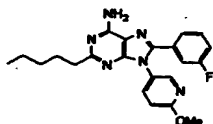
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.53 (2H, sex,  $J$  = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.80 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz).

## 実施例11

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-ブリナミン

【0114】

【化58】



【0115】

実施例 10 の化合物 (127 mg, 0.316 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に 10% 含水パラジウム-カーボン (25 mg) を加えた後、水素雰囲気下、常温、常圧にて 4.5 時間激しく攪拌した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を濃縮し、標記化合物 (122 mg, 95%) を褐色固体として得た。

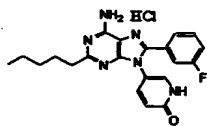
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.27-1.40 (4H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.75 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.98 (3H, s), 5.87 (2H, br s), 6.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.19-7.34 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

#### 実施例 12

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0116】

【化59】



【0117】

実施例 11 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-プリナミン を実施例 2 と同様に処理し、塩酸塩化し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.25-1.37 (4H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.36-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

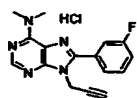
MS  $m/e$  (ESI): 393 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 13

N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリニル]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩

【0118】

## 【化60】



## 【0119】

1) N4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンの合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン8g、プロパルギルアミン5mlとジイソプロピルエチルアミン42mlのブタノール100ml溶液を窒素雰囲気下140℃で6時間10分攪拌した。酢酸エチルとH<sub>2</sub>Oを反応混合物に加え、この混合物をセライト濾過し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1で溶離)、目的フラクションを濃縮した。残さをジエチルエーテルで結晶化し、薄茶色結晶の標記化合物(4.8g, 54%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.26 (1H, t, J=2.4Hz), 3.40 (2H, br s), 4.28 (2H, d, J=2.4Hz), 4.98 (1H, br s), 8.10 (1H, s).

2) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン

1) で得られたN4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンと塩化3-フルオロベンゾイルとを実施例1の2)と同様に反応させて標記化合物を得た。

3) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンル]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン150mgと40%ジメチルアミン水溶液5mlのエタノール5ml溶液をオートクレーブ中70℃で14時間攪拌した。反応混合液中にH<sub>2</sub>Oを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンル]-N,N-ジメチルアミンを得た。5M塩酸水溶液1mlを本化合物のメタノール懸濁液に室温に加え、このメタノール溶液から溶媒を減圧留去し、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し標記化合物(97mg, 64%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.47 (1H, t, J=2.4Hz), 3.56 (6H, brs),

5.16 (2H, d, J=2.4Hz) 7.45-7.47 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.39 (1H, s).

MS m/e (ESI):296(MH<sup>+</sup>).

【0120】

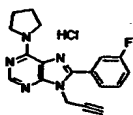
同様にして実施例14～16の化合物を得た。

実施例14

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-6-テトラヒドロ-1H-1-ピロリル-9H-プリン塩酸塩

【0121】

【化61】



【0122】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93-2.10 (4H, m), 3.51 (1H, t, J=2.4Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.20 (2H, d, J=2.4Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.44 (1H, s).

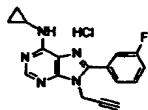
MS m/e (ESI):322(MH<sup>+</sup>).

実施例15

N-シクロプロピル-N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンル]アミン

【0123】

【化62】



【0124】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.74-0.89 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=2.0Hz), 5.15 (2H, d, J=2.0Hz), 7.46-7.5

0 (1H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 8.54 (1H, s).

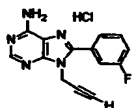
MS m/e (ESI): 308 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 6

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0 1 2 5】

【化 6 3】



【0 1 2 6】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.52 (1H, t, J = 2.4), 5.16 (2H, d, J = 2.4), 7.47-7.51 (1H, m), 7.66-7.77 (3H, m), 8.45 (1H, s).

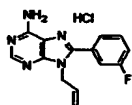
MS m/e (ESI): 267.92 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 7

9-アリル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0 1 2 7】

【化 6 4】



【0 1 2 8】

プロパギルアミンの代わりにアリルアミンを用いて実施例 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.83 (1H, dd, J = 0.91, 17.2), 4.95 (2H, m), 5.16 (1H, dd, J = 0.91, 10.4), 7.45-7.47 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.48 (1H, s).

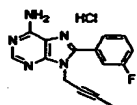
MS m/e (ESI): 269.91 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 8

9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0129】

【化65】



【0130】

1) 2-ブチニルメタンスルホネート

2-ブチン-1-オール138gとトリエチルアミン683mlの塩化メチレン2.7L溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド305mlを滴下し、窒素雰囲気下0℃にて1時間40分攪拌した。反応溶液に氷を氷冷下にて加え、この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を1モル塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(280g, 96%)を得た。

2) 1-ブロモ-2-ブチン

2-ブチニルメタンスルホネート280gのジメチルホルムアミド3.5L溶液に氷冷下リチウムブロマイド493gを加え、窒素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷を氷冷下にて加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで再び抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(137g, 54%)を得た。

3) N,N-ジホルミル-2-ブチン

1-ブロモ-2-ブチン137gのジメチルホルムアミド1.3L溶液に氷冷下ジホルミルイミドナトリウム塩117gを加え、窒素雰囲気下室温にて3時間50分攪拌した。反応混合液にテトラヒドロフランを室温にて加え、得られた懸濁液を濾過して結晶を得た。得られた結晶をテトラヒドロフランで洗浄した。全ろ液を、酢酸エチルと水の混合物に加え、抽出した。水層を酢酸エチルにて再抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(77g, 60%)を得た。

4) 2-ブチン-1-アミン塩酸塩

N,N-ジホルミル-2-ブチン77gと10%塩酸-メタノール溶液390mlを窒素雰囲気下65℃で15分間攪拌した。反応混合液を冷却後ジエチルエーテルを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、2-ブチン-1-アミン塩酸塩(26g, 40%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.85 (3H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q, 5Hz), 8.47 (2H, bs).

#### 5) N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド

N4-(2-プロピニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン48.8mmolのピリジン50ml溶液に氷冷下、3-フルオロベンゾイルクロリド5.9mlを滴下し、この混合物を窒素雰囲気下、0℃で15分攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水そして飽和食塩水で順次洗浄し、全水層を再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去して結晶を得た。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して白色結晶、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.07 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 4.12-4.14 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.34 (1H, s).

次に、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gとオキシ塩化リン56mlの懸濁液を120℃で7時間攪拌した。反応溶液からオキシ塩化リンを減圧留去した後、残さを氷水に加えた。この混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水層をセライト濾過後、再び濾液を酢酸エチルで抽出し、全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。残さをシリカゲルショートクロマトで精製して、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して薄茶色結晶6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン (2.08g, 35%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.56 (1H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53-7.58 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.89 (1



H, s).

MS  $m/e$  (ESI): 287( $MH^+$ ).

常法により塩酸塩化して9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6プリン  
ミン塩酸塩を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.75 (3H, br s), 5.05 (2H, d,  $J=2.0$ Hz),  
, 7.41-7.50 (1H, m), 7.65-7.91 (5H, m), 8.29 (1H, s).

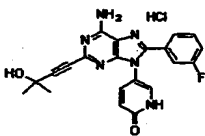
MS  $m/e$  (ESI): 282( $MH^+$ ).

#### 実施例 19

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-  
9H-9-プリンル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0131】

【化66】



【0132】

#### 1) 2-(アリルオキシ)-5-ニトロピリジン

アリルアルコール(8.6 g, 148 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)溶  
液に氷冷、窒素雰囲気下、60-70% 水素化ナトリウム(3.0 g, 75.0 mmol)を加え  
、攪拌した。発泡が無くなったことを確認した後、2-ブロモ-5-ニトロピリジン(  
10.3 g, 50.7 mmol)を加え、そのまま20分間攪拌した。反応液を飽和塩化アン  
モニウム水溶液にて希釈した後、酢酸エチル(x1)にて抽出した。有機層を飽和塩  
化アンモニウム水溶液(x3)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮  
し、標記化合物24の粗生成物(9.9 g, quant.)を黒褐色固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.96 (2H, dt,  $J = 1.6, 5.6$  Hz), 5.29 (  
1H, dq,  $J = 1.6, 10.4$  Hz), 5.41 (1H, dq,  $J = 1.6, 17.2$  Hz), 6.03-6.14 (1  
H, m), 7.08 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.50 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz), 9.08 (1  
H, d,  $J = 2.8$  Hz).

2) 6-(アリルオキシ)-3-ピリジナミン

1) の化合物の粗生成物(9.9 g, 50.7 mmol) のエタノール(200 ml)-水(100 ml)-酢酸(10 ml)懸濁液に亜鉛粉末(20 g, 306 mmol)を少量づつ加え、30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)、1N水酸化ナトリウム水溶液(x1)および飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物25の粗生成物(6.7 g, 88%)を黒褐色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.64 (2H, dt,  $J = 1.6, 5.2$  Hz), 4.75 (2H, br s), 5.18 (1H, dq,  $J = 1.6, 10.4$  Hz), 5.32 (1H, dq,  $J = 1.6, 17.2$  Hz), 5.97-6.08 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

3) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

化合物(90 mg, 0.202 mmol) のエタノール(10 ml)-水(2 ml)溶液に10%含水パラジウム-カーボン(10 mg)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(12 mg, 0.063 mmol)を加えた後、加熱還流した。30分後、p-トルエンスルホン酸一水和物(110 mg, 0.578 mmol)、さらに1.5時間後、10%含水パラジウム-カーボン(10 mg)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(100 mg, 0.526 mmol)を追加し、さらに3日間加熱還流した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した。1 N水酸化ナトリウム水溶液(x1)にて抽出した後、水層を5 N塩酸にて中和した。水層を酢酸エチル(x1)にて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物27(18 mg, 20%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.45 (6H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

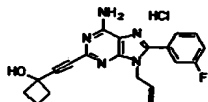
MS  $m/e$  (ESI): 405 ( $MH^+$ ).

# 実施例 20

1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール塩酸塩

【0133】

【化67】



【0134】

1) 1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-プリン (50.0 g, 120.6 mmol)、ヨード化銅(I) (1.1 g, 22 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.2g, 22 mmol)および1-(1-エチニル)-1-シクロブタノール (12.7 g, 132 mmol)のテトラヒドロフラン (500 ml)懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (25.2 ml, 343 mmol)を滴下し、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)、飽和食塩水(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (45.0 g, 98 %)を淡褐色固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.85-2.00 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 5.00 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 5.32 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 6.00-6.10 (2H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m).

2) 1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール塩酸塩

1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]

ル}-1-シクロブタノール(45 g, 116.8 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(900 ml)-濃アンモニア水(450 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、5時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物のフリー体(31.3 g, 98%)を得た。このフリー体をエタノール300 mlに懸濁し、5N塩酸26 mlを加えて溶解し、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥後標記化合物を30 g得た。収率64%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.72-1.83 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 4.76 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 4.86-4.92 (2H, m), 5.14 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.95-6.05 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (3H, m).

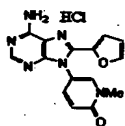
MS  $m/e$  (ESI): 364.01 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例 2 1

5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0135】

【化68】



【0136】

実施例 1 の(2)、(3)、(4)及び実施例 2 と同様の方法で合成した5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(400 mg, 1.36 mmol)のメタノール(8 ml)懸濁液にナトリウムメトキシド(150 mg, 2.78 mmol)を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。15分後、ヨードメタン(0.26 ml, 4.18 mmol)を加え、さらに16.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムタロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン、ヘキサン酢酸エチル=40:1、20:1、10:1)

に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固形物を濾取、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物のフリー体 (337 mg) を得た。得られたフリー体をメタノール 4N 塩酸/酢酸エチル (0.4 ml) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール酢酸エチルジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (270 mg, 58%) を淡褐色固体として得た。

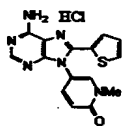
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.50 (3H, s), 6.58 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 8.41 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 309 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例 2 2

### 5-[6-アミノ-8-(2-チエニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0137】

【化69】



【0138】

実施例 1 の (2)、(3)、(4) 及び実施例 2、21 と同様の方法で合成した。

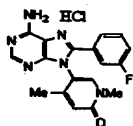
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.51 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 3.8, 5.0$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 1.4, 3.8$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 1.4, 5.0$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.45 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 325 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例 2 3

### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0139】

【化 70】



【0140】

実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

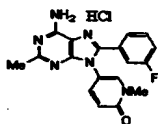
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.42 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.387.60 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.42 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 24

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0141】

【化 71】



【0142】

実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

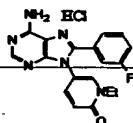
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 2.54 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.357.41 (1H, m), 7.447.57 (4H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz); MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 25

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0143】

【化 72】



【 0 1 4 4 】

実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

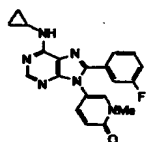
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.15 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.89 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.387.43 (1H, m), 7.457.49 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 7.547.60 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.49 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 2 6

5-[6-(シクロプロピルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【 0 1 4 5 】

【化 7 3】



【 0 1 4 6 】

実施例 1 の (4)、2、2 1 と同様の方法で合成した。

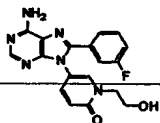
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.620.67 (2H, m), 0.720.80 (2H, m), 2.943.20 (1H, br), 3.43 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.287.34 (1H, m), 7.417.53 (4H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.118.28 (1H, br), 8.24 (1H, br s); MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 2 7

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【 0 1 4 7 】

【化 7 4】



【0148】

実施例 21 と同様の方法で合成した。

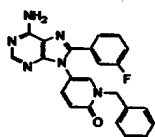
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.58 (2H, q,  $J = 5.2$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.86 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.297.36 (1H, m), 7.427.54 (6H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.15 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 367 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 28

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0149】

【化75】



【0150】

実施例 21 と同様の方法で合成した。

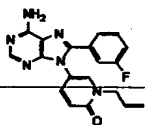
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.067.13 (2H, m), 7.267.44 (6H, m), 7.457.53 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 8.16 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 413 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 29

1-アリル-5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0151】

【化76】





【 0 1 5 2 】

実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

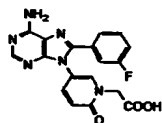
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.49 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.90 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.88 (1H, ddd,  $J = 5.2, 10.4, 16.8$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.307.35 (1H, m), 7.417.53 (5H, m), 7.457.53 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.6$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 8.16 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 3 0

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸

【 0 1 5 3 】

【 化 7 7 】



【 0 1 5 4 】

実施例 2 1 と同様の方法で合成した化合物 2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸エチル (600 mg, 1.47 mmol) のメタノール (6 ml) テトラヒドロフラン (6 ml) 水 (10 ml) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml, 10 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水に溶解した後、5 N 塩酸にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (252 mg, 57%) を無職固体として得た。

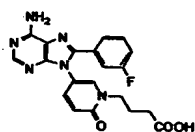
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.61 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.297.35 (1H, m), 7.457.52 (5H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.16 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 381 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 3 1

4-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸

【 0 1 5 5 】

【化 78】



【0156】

実施例 21、30 と同様の方法で合成した。

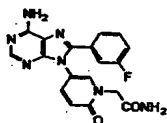
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.78 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.12 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.287.34 (1H, m), 7.417.54 (6H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.16 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 32

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

【0157】

【化 79】



【0158】

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸 (150 mg, 0.394 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (180 mg, 1.18 mmol)、塩化アンモニウム (105 mg, 1.96 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (184 mg, 1.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 ml, 2.00 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液を室温にて 20 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン、ジクロロメタンメタノール=20:1、10:1、4:1) に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固形物を濾取、エタノールで洗浄し、標記化合物 (96 mg, 64%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.51 (2H, s), 6.48 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz),

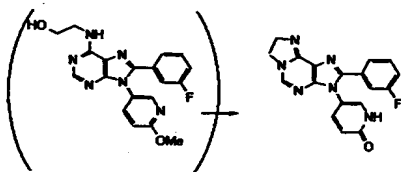
7.21 (1H, br s), 7.287.34 (1H, m), 7.457.54 (6H, m), 7.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>).

実施例 33

5-[2-(3-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-i]プリン-3-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0159】

【化80】



【0160】

実施例 1 の (4)、2 と同様の方法で合成した 8-(3-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン (800 mg, 2.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20 ml) 懸濁液に塩化チオニル (1.1 ml, 15.1 mmol) を加え、80 -C にて 9.5 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、1 N 塩酸および酢酸エチルにて希釈した。水層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、620 mg の粗結晶を得た。得られた粗結晶を濃塩酸 (10 ml) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を放冷後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (210 mg, 29%) を淡褐色固体として得た。

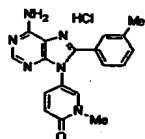
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.95 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.13 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.237.34 (1H, m), 7.337.40 (2H, m), 7.407.52 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, s); MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>).

実施例 34

5-[6-アミノ-8-(3-メチルフェニル)-9H-9-プリン]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0161】

【化 8 1】



【0 1 6 2】

実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

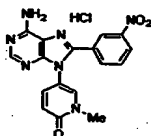
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 6.49 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.32–7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.38 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 333.01 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 3 5

5-[6-アミノ-8-(3-ニトロフェニル)-9H-9-プリンル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0 1 6 3】

【化 8 2】



【0 1 6 4】

実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

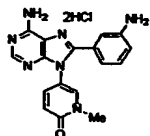
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.44 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz), 7.79 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 8.00–8.04 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.62 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz); MS  $m/e$  (ESI) 364.00 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 3 6

5-[6-アミノ-8-(3-アミノフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキニ塩酸塩

【0165】

【化83】



【0166】

実施例35で得られるフリーのアミン(371 mg)をTHF(200ml), EtOH(200ml)に溶解し、10% Pd-C (含水, 0.5g) 加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物のフリー体を300mg得た。このフリーのアミン(100mg)をメタノール(2ml)に溶解し、4N HCl/EtOAc(0.2ml)を加え、析出する結晶を濾取し、標記化合物を84mg得た。

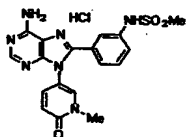
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.47 (3H, s), 6.50 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.6$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.49 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 334.02 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例37

N-[3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-プリニル]フェニル]メタンスルホンアミドキ塩酸塩

【0167】

【化84】



【0168】

実施例36で得られたフリーのアミン(100mg)をピリジン(2ml)に溶解し、氷令

下メタンスルホニルクロリド(28ul)を加え、0度で一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリー体を90mg得た。このフリーのアミンをメタノール(2ml)に溶解し4N HCl/EtOAc(0.6ml)加え析出する結晶を濾取し標記化合物55mgを得た。

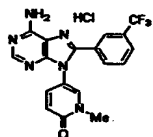
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.93 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.48 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.45 (1H, s), 10.04 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 411.99 ( $\text{MH}^+$ ).

### 実施例 3 8

5-[6-アミノ-8-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0169】

【化85】



【0170】

実施例 1 の(2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

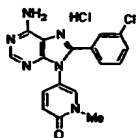
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.45 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.43 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 387.00 ( $\text{MH}^+$ ).

### 実施例 3 9

5-[6-アミノ-8-(3-クロロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0171】

【化 8 6】



【0172】

実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

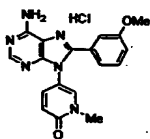
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.43 (3H, s), 6.50 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.47-7.61 (4H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.34 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 352.96 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 4 0

5-[6-アミノ-8-(3-メトキシフェニル)-9H-9-プリーニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0173】

【化 8 7】



【0174】

実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.43 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.50 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.47 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 349.02 ( $\text{MH}^+$ ).

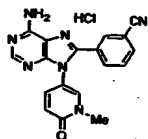
実施例 4 1

3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-プリーニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

ル]ベンゾニトリルキ塩酸塩

【0175】

【化88】



【0176】

実施例1の(2)、(3)、(4)、実施例2、及び実施例5と同様の方法で表記化合物を合成した。

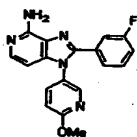
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.45 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz), 7.72 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.42 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 343.99 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例42

2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン

【0177】

【化89】



【0178】

(1) 2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジン

2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジン (2.5 g, 16 mmol) にオキシ塩化リン (10 mL) を加え、110  $^{\circ}\text{C}$  にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、氷水を加え、セライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過し、濃縮し、標記化合物 (2.7 g, 87%) を



褐色固体として得た。

(2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3-ニトロ-4-ピリジンアミン

(1) で得た化合物(10.4 g, 54 mmol)、5-アミノ-2-メトキシピリジン(9.6 g, 77 mmol)、トリエチルアミン(5.4 g, 54 mmol)、エタノール(40 mL)の混合物を室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(6.3 g, 42%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.98 (3H, s), 6.63 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.99 (1H, dd,  $J = 6.4, 0.8$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

(3) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3,4-ピリジンジアミン

(2) で得た化合物(1.0 g)を水(10 mL)、エタノール(20 mL)に懸濁し、亜鉛末(1.0 g)、酢酸(1 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、飽和重曹水を加え濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過、濃縮し、標記化合物(0.85 g, 95%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.95 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.59 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

(4) N1-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]-3-フルオロベンズアミド

(3) で得た化合物(1.0 g, 4.0 mmol)をピリジン(5 mL)に溶解し、氷冷下塩化3-フルオロベンゾイル(1.0 g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.2 g, 81%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.95 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.97 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.46 (1H, dd,

$J = 8.4, 2.8 \text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ).

(5) 4-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

(4) で得た化合物 (980 mg, 2.6 mmol)、アセトニトリル (20 mL)、オキシ塩化リン (2 mL) の混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (680 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, dd,  $J = 8.8, 0.8 \text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J = 2.8, 0.8 \text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ).

(6) 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン

(5) で得た化合物 (1g)、アンモニア-エタノール溶液 (20 mL) の混合物を 150℃ で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (200 mg, 21%) を得た。

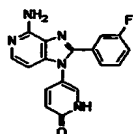
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.02 (3H, s), 5.30 (2H, br), 6.55 (1H, dd,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.07-7.13 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ); MS  $m/e$  (ESI) 336.00 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 43

5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0179】

## 【化90】



## 【0180】

実施例42で得られた2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン(290 mL)と濃塩酸(10 mL)の混合物を110℃で7.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をNH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(120 mg, 43%)を得た。

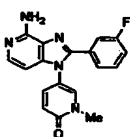
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.39 (2H, br), 6.45 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.72 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz); MS  $m/e$  (ESI) 321.94 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例44

5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

## 【0181】

## 【化91】



## 【0182】

実施例43で得られた5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(100 mg)をメタノール(1mL)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(20 mL)、ヨウ化メチル(20 mL)を加え室温で1日攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をNH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(27 mg, 26%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.45 (3H, s), 6.40 (2H, br), 6.49 (1H,

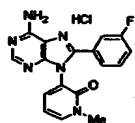
d,  $J = 9.6$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz); MS  $m/e$  (ESI) 335.98 ( $MH^+$ ).

実施例 4 5

3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンキ塩酸塩

【0183】

【化92】



【0184】

実施例 1, 2, 5 と同様にして表記化合物を得た。

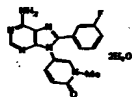
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46 (3H, s), 6.45 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.30-7.53 (4H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 7.2, 0.8$  Hz), 7.97 (1H, dd,  $J = 7.2, 0.8$  Hz), 8.33 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 336.97 ( $MH^+$ ).

実施例 4 6

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0185】

【化93】



【0186】

(1) 1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン

【0187】

【化94】



【0188】

フラスコ中に5-ニトロ-2-ヒドロキシピリジン(0.55 kg, 3.93 mol)、DMSO (2.2 L)、 $K_2CO_3$  (0.88 kg, 6.37 mol)を順次加え、発泡が収まるまで攪拌した。さらに37℃温浴下pTsOMe (0.88 kg, 4.71 mol)を滴下し、1時間攪拌した。

水11 Lを滴下した後、氷冷して析出した結晶を濾取し、70℃で真空乾燥し、黄色粉末の表記化合物516g(収率85%)を得た。

(2) 5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩

【0189】

【化95】



【0190】

オートクレープに1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン(250 g, 1.62 mol)、10% Pd-C (25 g, 0.1 w/w%), EtOH (2.5 L)を加え懸濁した。10 kg/cm<sup>2</sup>を保つように水素を導入し、30分後にリークし、触媒をセライトを用いて濾別し、さらに濾過体をEtOH(1.25 L)で洗浄した。

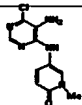
濾液にシュウ酸 (293 g, 3.2 mol)を溶かしたEtOH (2.5 L)溶液を滴下し、氷浴中で攪拌後、生成した結晶を濾取し、EtOH (1 L)で洗浄した。60℃で通風乾燥して表記化合物182.6 gを得た(収率52.6%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.30 (s, 3H, N-Me), 6.25 (d, 1H, J= 9.3 Hz, H-3), 6.91 (d, 1H, J= 2.9 Hz, H-6), 7.07 (dd, 1H, J= 9.3Hz, 2.9 Hz, H-4); 融点: 224-226SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 10C

(3) 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0191】

【化96】



## 【0192】

フラスコに、5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン 118.6g、5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩 170.0g、EtOH 360 mL、精製水 2.4 Lを順次加え、バス温 110℃で17時間加熱した。

氷浴にて冷却し、アンモニア水 200 mLを注ぎ入れ、1時間攪拌後、結晶を濾過し、水750 mLで洗い、60℃で通風乾燥し、表記化合物を粗体として188.2 g得た。

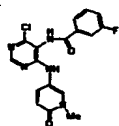
続いてこの粗体 188 g を水 1.9 L(10 vol.)に懸濁し、アンモニア水 100 mLを加え攪拌した。2時間後、結晶を濾取し、水1 Lで洗い、60℃で18時間通風乾燥し、表記化合物 153.8 gを得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.42 (s, 3H, NMe-1), 5.27 (brs, 2H, NH2-5), 6.40 (d, 1H,  $J$ = 9.7 Hz, H-3), 7.49 (dd, 1H,  $J$ = 9.7Hz, 2.4 Hz, H-4), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.98 (d, 1H,  $J$ = 2.4 Hz, H-6), 8.35 (s, 1H, NH-4); 融点: 258SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 9.5C (decomp.)

(4) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

## 【0193】

## 【化97】



## 【0194】

フラスコに、5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 148.9 g およびピリジン 1490 mL (10 vol.)を加え氷冷し、塩化 3-フルオロベンゾイル 98.1 mL (1.38 eq.)を滴下した。

1時間後反応液に水 1490 mL (10 vol)を注ぎ入れ、減圧留去し、濃縮物に DME 500 mL、次いで水 1490 mL (10 vol)を注ぎ入れ、室温攪拌した。生成した結

晶を濾取し、DME / H<sub>2</sub>O = 1 / 5 1600 mLで洗浄し、70℃で24時間通風乾燥し、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 196.4 gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.41 (s, 3H, NMe-1), 6.38 (d, 1H, J= 9.71 Hz, H-3), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J= 14.0Hz, 7.0 Hz, H-5), 7.78-7.90 (m, 3H), 8.30 (s, 1H, H-2), 9.09 (brs, 1H, NH-4), 10.08 (brs, 1H, NH-5); 融点: 173SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 9.5C (decomp.)

(4-2) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 塩酸塩

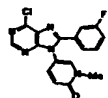
5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (2.0g) にアセトニトリル (50mL) を加え、85℃のオイルバスで加熱し、不溶物を熱時濾過した。濾液をアセトニトリル (110mL) で希釈し、再加熱し溶液とした後、4N-HCl (1.30mL、0.97当量) を加えた。さらにアセトニトリル (20mL) 追加した後、結晶を濾取し、アセトニトリル (20mL) で洗浄し、60℃通風乾燥し、1.59g (y.72.5%) の淡青白色粉末結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.43 (s, 3H, NMe-1), 6.43 (d, 1H, J= 9.5 Hz, H-3), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J= 14.0Hz, 8.0 Hz, H-5), 7.77-7.93 (m, 3H), 8.31 (s, 1H, H-2), 9.16 (s, 1H, NH-4), 10.17 (s, 1H, NH-5); 融点: 193-195SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 10C (decomp.)

(5) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0195】

【化98】



【0196】

フラスコに、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 186.0 g、CH<sub>3</sub>CN 1.9 L、POCl<sub>3</sub> 186.0

mL (2.0 mol, 1 v l = 4 eq.) を加え、オイルバス(バス温 120℃)にて約 6時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、CH<sub>3</sub>CN 372 mLを加え、溶解後さらに減圧濃縮した。濃縮終了後AcOEt 1.9 Lを加えて希釈し、30%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を900 mL注ぎ入れた後、水1 L、さらにAcOEt 1.9 Lを加えて分液した。有機層を水 1.9 Lで洗浄後、減圧濃縮し、灰緑色粉体として5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 161.5g (未乾燥)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.44 (s, 3H, NMe-1), 6.52 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 8.18 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-6), 8.80 (d, 1H, J= 1.1 Hz, H-2); 融点: 219SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 9.5C

【0197】

(5-2) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

フラスコに5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・HCl塩 (5g)、NMP (25mL)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL)を加え抽出した。分液後、有機層を飽和食塩水 (50mL)で洗浄し、有機層の1/5量を用いて、以下の結晶化を行った。

この有機層を濃縮した後、濃縮物にDME (10mL)を加え、55℃で攪拌下溶解し、水 (20mL)を加え結晶化させた。結晶をろ取り、50℃で16時間乾燥し微褐色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.64g (収率73.8%)を得た。

(5-3) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

\* HCl-EtOAc法

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1g, 2.7mmol)をNMP(10mL)に溶解し、4N HCl-EtOAc (0.8mL, 3.2mmol)を加え、110℃で14時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリ



ジノン(90.2%)が生成していることを確認した。

(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

\*無触媒法

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1g, 2.7mmol)をNMP(2mL)に溶解し、140℃で10時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(91.3%)が生成していることを確認した。

【0198】

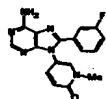
(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (One-pot反応: 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン)

フラスコに5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1g)、NMP(10mL)を加え、40℃で攪拌した。この懸濁溶液に塩化3-フルオロベンゾイル(0.53mL, 1.1eq.)を滴下し、さらにNMP(3.2mL)を追加し、約1.5時間攪拌した後、反応温度を110℃に上げ3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(33mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(16.5mL)を加え、有機層を飽和食塩水(16.5mL)で洗浄し、濃縮した。濃縮物にDME(16.5mL)を加え、55℃で攪拌下溶解した後、水(33mL)を加え結晶化させた。結晶をろ取し、50℃で4時間乾燥し微褐白色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.94g(2工程収率66.7%)を得た。

(6) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0199】

## 【化99】



## 【0200】

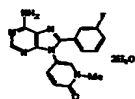
オートクレーブに5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶(湿体) 160.0g (含量 96.0%, 正味155 g), DME 2600 mL, 濃アンモニア水(28-30%) 1300 mLを投入し、外温設定 75℃にて加熱した。一時間半後、外温設定を 90℃に上げ、加熱開始から計 8時間半攪拌した。

反応液にイオン交換水6.5 Lを加え、氷冷したのち、析出した結晶を濾取し、水500 mL で洗浄し、乾燥して表記化合物 135.0 gを得た。

(7) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・2H<sub>2</sub>O

## 【0201】

## 【化100】



## 【0202】

フラスコに5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶 130 g, メタノール変性エタノール [EtOH 2000 mL に対しMeOH 50gの割合で混合] 1.3 L、水 1.3Lを投入し、水浴 90℃にて加熱した。

ヒーターを切り、徐々に温度を下げながら攪拌し、析出した結晶を濾取し、メタノール変性エタノール 200 mLで洗浄した。減圧乾燥し、表記化合物 119.1 g を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.43 (s, 3H, NMe-1), 6.46 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.36-7.60 (m, 6H), 8.09 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-6), 8.14

特2000-143495

(s, 1H, H-2); 融点 : 244SYMBOL 176 ¥f "Symbol" ¥s 9.5C (decomp.)

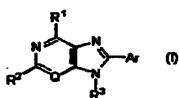
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 アデノシンA2受容体拮抗作用に基づいた新しいタイプの糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式（I）で表されるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物は、アデノシンA2受容体拮抗作用を有し、糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である。

【化1】



（式中、R<sup>1</sup>はアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を、R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基などで置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ピリジノン基、ピリミジノン基またはピラジノン基を、Arは置換基を有していてもよい、アリール基またはヘテロアリール基を、QはNまたはCHをそれぞれ意味する。）で表される新規なプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名 エーザイ株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**